

Transcorneales Arzneimittelfreigabesystem

Publication number: JP11509123 (T)

Publication date: 1999-08-17

Inventor(s):

Applicant(s):






Classification:

- international: **A61K9/00; A61M31/00; A61M37/00; A61K9/00; A61M31/00; A61M37/00; (IPC1-7): A61M37/00**

- European: **A61M31/00D; A61M37/00**

Application number: JP19960506273T 19960715

Priority number(s): DE19951025607 19950714; WO1996EP03090 19960715

Also published as: DE19525607 (A1) ZA9605931 (A) US6132755 (A) UA62918 (C2) TR9800048 (T1)[more >>](#)

Abstract not available for JP 11509123 (T)

Abstract of corresponding document: **DE 19525607 (A1)**

The invention concerns a novel transcorneal drug-release system.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



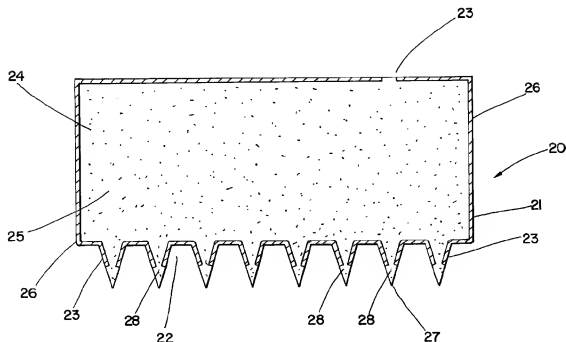
US006132755A

United States Patent [19][11] **Patent Number:** **6,132,755****Eicher et al.**[45] **Date of Patent:** ***Oct. 17, 2000**[54] **TRANSCORNEAL DRUG-RELEASE SYSTEM**[75] **Inventors:** **Joachim Eicher, Dortmund; Bernd Zierenberg, Bingen/Rhein, both of Germany**[73] **Assignee:** **Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim, Germany**[*] **Notice:** This patent issued on a continued prosecution application filed under 37 CFR 1.53(d), and is subject to the twenty year patent term provisions of 35 U.S.C. 154(a)(2).[21] **Appl. No.:** **08/983,197**[22] **PCT Filed:** **Jul. 15, 1996**[86] **PCT No.:** **PCT/EP96/03090**§ 371 Date: **Jun. 16, 1998**§ 102(e) Date: **Jun. 16, 1998**[87] **PCT Pub. No.:** **WO97/03718****PCT Pub. Date: Feb. 6, 1997**[30] **Foreign Application Priority Data**Jul. 14, 1995 [DE] **Germany** 195 25 607[51] **Int. Cl.⁷** **A61F 2/14**[52] **U.S. Cl.** **424/427**[58] **Field of Search** **424/427**[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,964,482 6/1976 Gerstel et al. 128/260

Primary Examiner—Carlos A. Azpuru
Attorney, Agent, or Firm—R. P. Raymond; A. R. Stempel;
M-E M. Devlin[57] **ABSTRACT**

The invention refers to a transcorneal system for the actively controlled transcorneal delivery of a medicament into a subject comprising an active substance reservoir and a device provided with a plurality of micro-pins or micro-blades adapted in use to penetrate the stratum corneum of the subject and connected with reservoir via a liquid conveying connection and thereby allow active substance to pass from the reservoir through capillary openings of the micro-pins or along the micro-blades into the subject.

21 Claims, 6 Drawing Sheets

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

A 6 1 M 37/00

A 6 1 M 37/00

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願平9-506273
 (86) (22) 出願日 平成 8 年(1996) 7 月15日
 (85) 翻訳文提出日 平成10年(1998) 1 月14日
 (86) 国際出願番号 P C T / E P 9 6 / 0 3 0 9 0
 (87) 国際公開番号 W O 9 7 / 0 3 7 1 8
 (87) 国際公開日 平成 9 年(1997) 2 月 6 日
 (31) 優先権主張番号 1 9 5 2 5 6 0 7 . 7
 (32) 優先日 1995年 7 月14日
 (33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

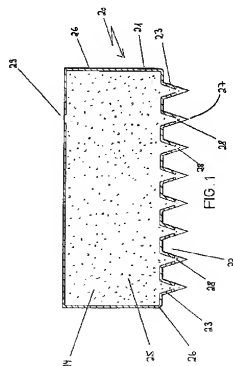
(71) 出願人 ベーリンガー インゲルハイム コマンデ
 イトゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 デー55216 インゲル
 ハイム アム ライン (所在地なし)
 (72) 発明者 アイヒェル ヨアヒム
 ドイツ連邦共和国 デー44227 ドルトム
 ント グシュタフ コルテン アレー 24
 (72) 発明者 ツィーレンベルク ベルント
 ドイツ連邦共和国 デー55411 ビンゲン
 ゲーテシュトラッセ 1
 (74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外 7 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経角質薬物放出システム

(57) 【要約】

本発明は新規な経角質薬物放出システムに関する。



【特許請求の範囲】

1. 制御された薬物放出のための経角質システムであって、活性物質のリザーバー及び活性物質を投与するための微小ピン又は微小ブレードを有するデバイスを含むシステム。
2. 微小ピン又は微小ブレードが、少なくとも角質皮層の厚さに相当する長さ（深さ）を有することを特徴とする、請求の範囲第1項記載の経角質システム。
3. 制御された薬物放出のための経角質システムであって、活性物質のリザーバー及び溶液形態で投与される活性物質が通る微小ピンを有するデバイスを含むシステム。
4. 皮膚に面する側に複数の微小ピンを含むことを特徴とする、請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の経角質システム。
5. 活性物質が、リザーバーから、微小ピンの開口部を通して、皮膚に運搬されることを可能にするデバイスを含むことを特徴とする、請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の経角質システム。
6. システムにエネルギーを供給するためのデバイスを含むことを特徴とする、請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の経角質システム。
7. 活性物質の放出を監視及び制御する手段を含むことを特徴とする、請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載の経角質システム。
8. リザーバーの境界面の少なくとも1つが可動性構造物であることを特徴とする、請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載の経角質システム。
9. 少なくとも10 μm の長さであることを特徴とする、薬物溶液投与用の微小ピン。
10. 1つ又は複数の穴及び／又は1つ又は複数の溝穴の形態にある少なくとも1つの毛管開口部を有することを特徴とする、請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載の微小ピン。
11. 活性物質のリザーバーの不可分の一部であることを特徴とする、請求の範囲第9項又は第10項記載の微小ピン。
12. 熱可塑性プラスチック材料から構成されることを特徴とする、請求の範囲第9項～第11項のいずれかに記載の微小ピン。

13. 曲率半径が $10\ \mu\text{m}$ 未満の先端部を有することを特徴とする、請求の範囲第9項～第12項のいずれかに記載の微小ピン。
14. 多孔性の液体透過性材料から構成されることを特徴とする、請求の範囲第9項～第13項のいずれかに記載の微小ピン。
15. 全身的に作用する薬物の制御された放出のための、請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載された経角質システムの使用。

【発明の詳細な説明】

経角質薬物放出システム

本発明は、薬剤を長時間制御して放出するための、新規薬物放出システムに関する。

本発明に従い、消化管を回避して、薬物を制御して供給するための経角質システム (transcorneal system) が請求される。前記システムは、角質皮膚層 (corneal skin layer) を回避する一方、医薬組成物を長期間投与することを可能にするデバイスから本質的に構成される。

本発明の装置は、薬物リザーバー (reservoir) 及び少なくとも1つの、一典型的には幾つかの、微小ピン (micro pin) であって、活性物質を含む溶液の形態にある薬物がリザーバーから微小ピンに流れるような方法でリザーバーに結合している毛管開口部 (capillary opening) を備えた微小ピンから本質的に構成される。経角質システムを皮膚上に置いたとき、角質層あるいは表皮は微小ピンにより貫通され、皮膚の神経支配された層への直接の通路が提供される。このようにして、薬物は微小ピンの毛管開口部を通してリザーバーから皮膚の血管新生した部分へ流れ、そこで毛細血管循環系を通して血流へ吸収される。微小ピンの代わりに、微小ブレード (micro-blade) を使用してもよく、これは、このシステムを適用したとき、皮膚を引っ掻く (scratch) 。

本発明のシステムの本質的な利点は、経皮投与される薬物に対する皮膚の障壁、すなわち角質層が、本発明のシステムを用いて回避されることである。

活性物質を経皮投与したときの不十分な生物学的利用能及びアレルギー等の問題の理由は、まさに患者の最上部角質層の個々に異なる特性にある。経角質投与の1つの特有の利点は、この投与方法が、例えば経皮投与によくある、皮膚を透過する活性物質の制限をしないことである。適当な活性物質の例としては、例えばモルヒネ、ナルトレキソン、フェンタニル及びオキシモルホン等の鎮痛剤；例えばLドーパ及びプラミベキソール (pramipexole) 等の抗パーキンソン病薬；心臓及び循環系薬 (heart and circulatory drug)、ニトログリセリン、戦争高血圧 (combat high blood pressure) 及び血管拡張性障害用薬剤、例えばクロニ

ジン、ニフェデピン (nifedipine)、ベラパミル及びジルチアザム (diltiazam) 等；癌及び免疫疾患の長期治療用薬剤；嗜癖の長期治療用薬剤；ペプチド；ACE阻害剤；ニューロキニン拮抗薬並びにエストラジオール等のホルモンが含まれる。

通常、活性物質は溶液の形態で存在し、経角質システムの微小ピンの毛管開口部を通しての良好な移動を許容する。理論上、活性物質が十分な量で溶解する全ての生理学的に許容しうる溶媒又は溶媒混合物を使用してもよい。「十分な量」という句は、活性物質の治療学的な有効量を投与することを可能にする、溶媒中の活性物質濃度の意味に取られる。

好ましい溶媒は水又はエタノールである。必要ならば、可溶化剤及び錯化剤を使用して、溶媒における活性物質の溶解度を増加させてもよい。デリケートな活性物質は添加剤と混合し、その有効期間を増加させてもよい。

本発明のシステムは、活性物質溶液を貯蔵するためのリザーバーを含み、一方、リザーバーと微小ピンとの間の液体運搬連結 (liquid-conveying connection) は、薬物を微小ピンの毛管開口部及び角質層の下を通して運搬することを可能にし、そのため、外角質層 (outer horny layer) を回避する一方、薬物を血流に直接導入することができる。

例えば水溶液の形態にある薬物の運搬は、“受動的”、すなわち、リザーバー及び血中の活性物質溶液濃度間に存在する濃度勾配によりに達成されるものであるか、又は“能動的”、例えば、リザーバー内に蓄えられた過圧、静電気力若しくは毛細管力、又はシステム中に組み込まれたポンプにより達成されるものであってもよい。好ましくは、活性物質溶液は能動的に、例えばポンプ又は圧電膜により運搬される。薬物の流量 (flow volume) ($\text{ml}/\text{時間}$) を、リザーバー及び微小ピンの間の1以上の追加の弁又は狭窄 (constriction) により調節又は監視してもよい。

リザーバーの大きさ、活性物質の濃度及び必要な治療学的投与量に依存して、本発明の経角質システムは、1日～4週間又はそれより長い期間、好ましくは7～14日間の投与期間に適している。

1つの態様においては、本発明のシステムはその寸法及び重量において非常に

小型化されているので、プラスター又は腕時計の様に、長期間容易に皮膚上に保持するか又は皮膚に固定することができる。経角質システムを、アームバンド（armband）、皮膚に許容される接着剤又は前記システムの微小ピンによって固定してもよい。

本発明のシステムの製造及びリザーバーの充填は、薬物の安全性の理由により、制御された条件下で行われ、本発明のシステムは、使用の準備をするまで無菌条件下、密閉された様式で封止又は包装してもよい。

通常、本発明のシステムのリザーバー及び微小ピンは、ハウジング（housing）内に一又は多部分（multi-part）の構造単位を形成する。しかしながら、リザーバー及び微小ピンが互いに構造的に分離されており、細管又はキャピラリーによって互いに結合している態様が考えられる。大量の薬物を長期間投与するとき、前記の態様は特に有利である。

活性物質溶液を送達するのに役立つ微小ピン及び毛管開口部の技術的及び構造的設計は、本発明の経角質システムの機能にとって非常に重要である。

角質層を貫通するために、微小ピンは少なくとも $10\mu\text{m}$ 、好ましくは $50\sim 100\mu\text{m}$ 、より好ましくは 1mm までの長さを有していなければならない。本発明の微小ピンは円錐状又は円筒状に伸長しており、ピンの先端部の円の半径（rounding radii）は典型的にはミクロンの範囲であり、好ましくは $10\mu\text{m}$ より小さい。このことは、投与中の皮膚に対する損傷及び痛覚を最小限にする。活性物質溶液の、患者の毛細血管循環への適当な送達を保证するために、本発明の微小ピンは、例えば穴（bore）若しくは溝穴（slot）又はそれらの組み合わせの形態の毛管開口部を有している。規定された空隙率を有する材料から構成される微小ピンも、活性物質溶液を送達することを可能にする。

本発明の微小ピンの特定の態様は、例えば、中央の穴と外側の溝穴を組合わせた形態の毛管開口部を有している。

活性物質溶液の運搬は、溶液の粘度に依存して、機械的、電気的、化学的及び／又は界面活性剤の力により、補助又は調節されてもよい。冗長性（redundancy）の理由だけでなく、流量及びラインレジスタンス（line resistance）を調節するために、各経角質システムに対して複数の微小ピンを使用することが好まし

い。

通常、微小ピンは、経角質システムの皮膚に面する側を形成する表面上に並べられる。この表面は、数平方mm～数平方cmの範囲であってよい。微小ピンの数はどんなことがあっても発明の概念を制限すべきものではないけれども、微小ピンの典型的な数は10～100である。

微小ピンを製造するのに有効な物質は、皮膚によって許容され、かつ生体適合性でなければならない。安価な大量生産のためには、セラミック材料だけでなく、ガラス及び例えばチタン等の金属が適している。容易に加工できるプラスチックが好ましい。例えばポリ乳酸等の生分解性ポリマーは、皮膚内に残るピンのあらゆる粒子が分解されるという利点を有している。生分解性ポリマーは当該技術分野において長い間知られており、例えば、縫合材料及び骨ピン (bone pin) として有用なことが証明されている。

図1は、経角質システム(20)の特定の単純な態様の横断面を示している。システムは底部(22)上に形成された微小ピン(23)を有する容器(21)から構成される。容器の内部は、活性物質(25)の溶液を収容するためのリザーバー(24)として作用する。粘度に依存して、活性物質溶液はそれ自体がリザーバー内に直接存在するか、又はマトリックス、例えば吸収剤材料若しくはポリマーからなるマトリックス内に貯蔵されている。

容器及び微小ピンは、液体が漏れない(fluidtight)外壁(26)を有しており、前記外壁は、薬物放出を活性化するためのシステムを皮膚上に置き、軽い圧力を使用して微小ピンを皮膚中に押し込むことができることを保証するのに十分な機械的強度を有している。外壁(26)は、微小ピンの先端部(27)領域で穴が開けられており、出口開口部(28)を形成しているので、活性物質溶液は、毛管作用(capillary force)により毛細血管循環系に入ることができ、これにより、皮膚の経角質を回避し、ここから全身性の活性を発現する。リザーバー領域には、圧力を均一にする通気(pressure equalising ventilation)を提供するためのデバイス(29)が存在していてもよい。通常、通気デバイスはフィルターを備えており、これは不純物がシステムに入らないことを保証する。活性

物質溶液の流れを補助するために、リザーバーに追加の圧力を作用させるデバイスを備えてもよい。例えば活性物質溶液をリザーバー中に注入することにより、シ

ステムを活性物質溶液中に浸漬することにより、又は活性物質を含浸させたマトリックスをシステム内に置くことによりシステムを充填する。後者の場合、経角質システムは2部構成であり、例えば、微小ピンを形成する下部及び、活性物質マトリックスを入れた後にシステムを閉じたものである上部からなる。活性物質の型に依存して、活性物質は、水性若しくは有機性の生理学的に許容しうる溶媒又はこれらの混合物中に存在していてもよい。適当な溶媒の例には、水、エタノール、プロパノール及びこれらの混合物が含まれる。しかしながら、活性物質は、ゲル、例えば高分子材料から構成されるマトリックス中に溶解していてもよい。

容器及び微小ピンを製造するために使用してもよい材料は、細顆粒から出発し、鋳型中で焼結してもよい熱可塑性材料を主に含む。圧力、温度（典型的には材料の融解温度未満）及び時間のパラメーターの適当な選択により、再現性のある空隙率（典型的には50%）を達成する。続いて、制御された方法で構成部品の表面を融解することにより封止し、漏れのない（leaktight）外壁を有する多孔性容器を製造する。透過性に保たれるべき壁領域、例えば通気デバイス及びピンの先端部は、冷却することにより、溶融温度未満に維持する。多孔性の壁を封止するために、コーティング及び封止剤を使用することも可能であるが、技術的に複雑になる。多孔度及びピンの先端部における放出部（release）の断面積は、広い範囲内で変化する、したがって計量しながらの供給速度（metering rate）を調節するためのパラメーターを構成する。その他の適当な材料の例には、ポリエチレン、ポリプロピレン又はポリスルホンが含まれる。

更に発展したシステムを図2に示す。経角質システム（30）は、下部ハウジング（31a）及び上部ハウジング（31b）から構成される。下部ハウジング部（31a）は、皮膚表面に面する側に、毛管開口部（33）を有する微小ピン（32）を含む。図面には、明確にするために拡大したスケールであるけれども

、それらのうち3つを示す。活性物質溶液のリザーバー（34）は可動プランジャー（37）及びハウジングの下部側の蛇腹形シール（concertina seal）（38）により形成される。もちろん蛇腹形シールは、その他のシール設備（sealing provision）、例えばハウジングの下部におけるプランジャーの正確な誘導により交換してもよい。上部ハウジングは、プランジャーに定義された圧力を作用さ

せるマイクロポンプ（39）を含んでおり、これにより微小ピンを通して活性物質を毛細血管循環系に投与する。下部ハウジングの内側に、毛管開口部の前に微小バルブ（39a）を備え、薬物の早すぎる放出を防止してもよい。プランジャーへの圧力は、ポンプにより含氣的に作用させてもよいが、別の態様においては、小型化されたモーター及びそれに連結した伝達装置（transmission）を用いて、純粋な機械的方法により供給してもよい。

活性物質の計量しながらの供給の制御能力及び調節能を改善するために、システムを、微小センサー（39c）、微小アクチュエーター（39e）、例えば微小バルブを積極的に制御するためのマイクロアクチュエーター（図示せず）、入出力ができる電子回路（39b）及び電流供給源を含むよう拡張してもよい。センサーは主に、制御された変数及び外乱変数、例えば血中の活性物質濃度、患者の体温及び活性を検出及び監視するため、並びにシステムの変数、例えば時間、スルーフロー（throughflow）、圧力及び温度等を検出及び監視するために役立つ。電子回路の記憶領域は、適当なインターフェイスを用いた製造者又は医師若しくは患者により、基準データ（nominal data）及びパラメーターを用いてプログラムすることができる。センサーにより捉えられた測定値は電子により検出され、更に処理される。微小アクチュエーター用の制御シグナルは、与えられた制御及び調節機能に依存して導かれる。

本発明の経角質システムの必須の構成部分は、微小ピン構造である。

ピン（41）の態様を図3に示す。図3aは、先端部は多孔性であり、それゆえ活性物質溶液に対して透過性であるピン（41）を示している。図3bは、全体が封止された外壁を有するピン（42）を示している。ピンは延長部分（exte

nsion) (44) を有しており、延長部分は、突き刺さったときその根元の折れやすい点 (43) において折れ、これにより折れやすい点においてビンのあらかじめ封止された先端部が開く。ビンの先端部を開ける別の可能な方法は、ビンの先端部を封止フィルム (45) で被覆し、剥がして、“引き剥がして開ける (tear open)” ことから構成される (図 3c)。経角質システムを固定するために、ビンにとげを作成してもよい (図 3d 参照)。ピンは、基本的に、生物学的に許容しうる材料、例えば金属、セラミック又はポリマーから作成される。

前記ポリマーは、例えばグリコリド及び／又はラクチドを基本とした生分解性ポリマーであり、好ましくはその他の生分解性ポリマーとの共重合体である。ピンを、活性物質に対し透過性の多孔性材料、例えば熱可塑性プラスチック材料から作成し、活性物質をビンの全領域から放出するようにしてもよい。

図 4 は、活性物質溶液 (51) が、弾性膜 (54) により外側から封止されているタンク形 (tank-shaped) のリザーバー (50) を示している。本発明の経角質システムの態様に依存して、リザーバー及び皮膚を貫通する微小ピン (53) は構造物単位を形成する。リザーバーの壁 (55) 及びピン (53) は前記の多孔性材料から作成され、その外表面は封止されている。活性物質溶液を、わずかな過圧下、活性物質マトリックス (52) に注入する。過圧は弾性膜 (54) により維持され、したがって一定のスルーフロー速度の維持を援助する。スルーフローを、膜を押すことにより外側から (患者により) 一時的に増加させ、追加の投与を達成することもできる。図 4a は初期状態にある本発明のシステムを示しており、外に対して凸状の膜 (54) は、活性物質溶液を過圧下におき、活性物質のリザーバー (52) 内へ圧入することを保証する。活性物質は、微小ピン (53) を通して流れ、皮膚の経角質層を経て、全身的な活性を達成する。図 4b は、活性物質溶液の大部分が使い果たされた後の膜 (54) を示している。

図 5 は経角質システムの切断面を示している。ハウジング (10) は蛇腹 (concertina) (3) により上端で封止されている活性物質のリザーバー (2) を含んでいる。活性物質のリザーバー内の活性物質溶液 (4) は、活性物質リザーバーの底部を、入口チャンネル (inlet channel) (5) を通してポンプチャンバ

ー（６）へ流れる。溶液は出口チャンネル（outlet channel）（７）を通して、ハウジングの裏面に配置した微小ピン（８）へ流れ、ここから微小ピンの毛管開口部を通して流出する。ハウジングの側面の部分（１０ａ）及び微小ピンを共に有するハウジングの裏面（１０ｂ）は構造単位を形成し、好ましくは熱可塑性プラスチック材料から構成される。ハウジングの蓋は、電池の形態にあるエネルギー供給源（１１）及び電子制御機（１２）及び通気デバイスを含み、前記通気デバイス（１３）は、活性物質溶液が微小ピンを通して送達されたとき、蛇腹が減少した容積に適應することを可能にする。活性物質溶液は、電氣的に制御さ

れたポンプ動作を行う圧電膜（１４）により運搬される。入口チャンネル（５）は、活性物質溶液が圧電膜（１４）により微小ピンの出口に注入されるように作成される。これはバルブ又は入口チャンネルの横断面が出口チャンネル（７）の横断面より小さいという事実のいずれかにより行われる。経角質システムを使用する前には、微小ピンを、例えばキャップ形態のピンプロテクター（１５）により保護する。

図６は、本発明の微小ピンの幾つかの態様の断面図及び平面図を示している。

図６ａは、中心の開口部（９）、円筒状の外形（８）及び円筒状の先端部（１０）を有する微小ピンを示している。

図６ｂは、溝穴（９）形態の開口部及び円筒状の外形（８）を有する微小ピンを示している。

図６ｃは平板化した外面（８）及び溝穴形態で提供された開口部を有する微小ピンを示している。

図６ｄは、円筒状の外形及び傾斜した先端部（１０）を有する微小ピンを示している。

図６ｅは、微小ピンの代わりに使用してもよい、本発明の微小ブレードの態様の断面図及び平面図を示している。

活性物質溶液用の開口部（９）は、通常、リザーバーの下側（１０ｂ）上のブレード（８ａ）の近くにあり（図５参照）、そのため活性物質溶液はここから皮膚の引っ掻かれた（scratch）表面を経て流れ、全身的な活性を発現することが

できる。

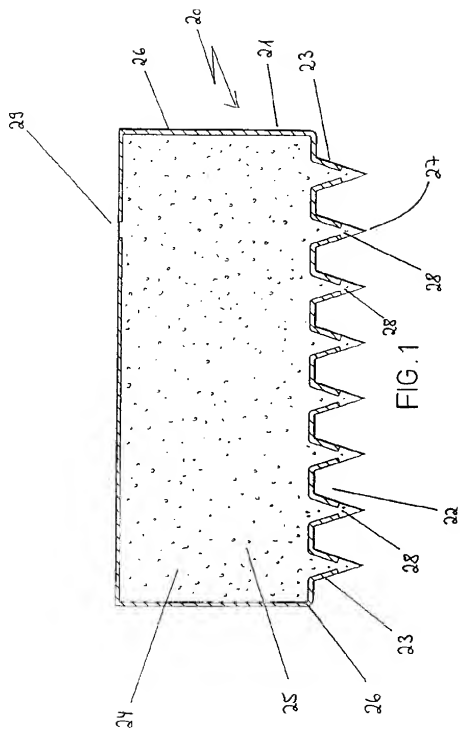
図 6 f は、皮膚を引っ掻く短いエッジ (short edge) (8 b) を有する粒子形態にある微小ブレードの態様を示している。1 つ又は複数の開口部 (9) は粒子の近くに存在する。

微小ブレードの寸法は、前記の微小ピンとほぼ同様である。

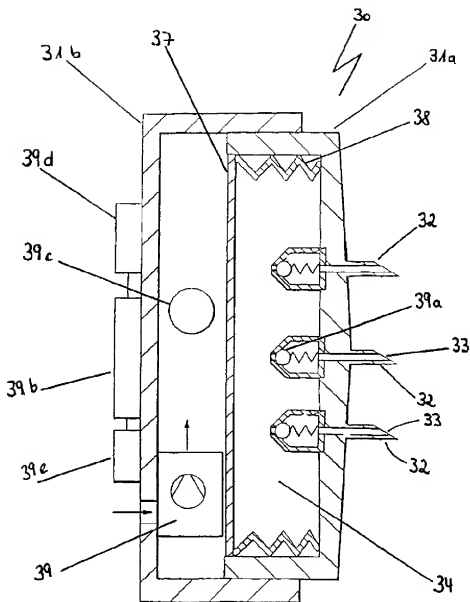
個々の微小ピン又は微小ブレードは、典型的には、経角質システムの裏面に配置されており、構造単位を形成する。微小ピン又は微小ブレードの数は、例えば 10 ～ 100 であってもよい。

薬物の計量しながらの供給は、流量により制御してもよく、流量は微小ピンの

開口部の横断面の総数に依存する。



【图 1】



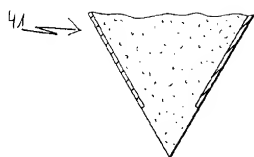


FIG. 3a

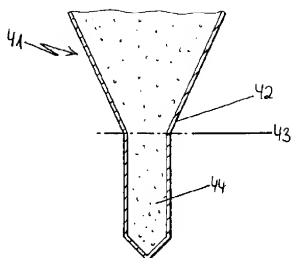


FIG. 3b

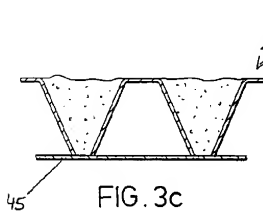


FIG. 3c

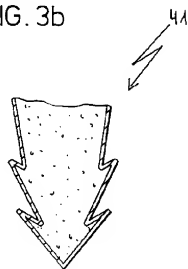
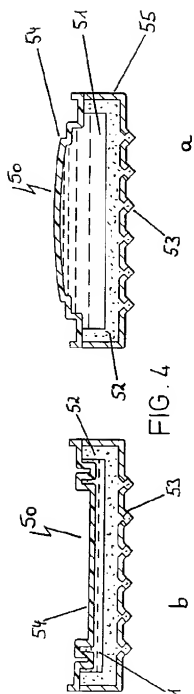


FIG. 3d

【图4】



【图5】

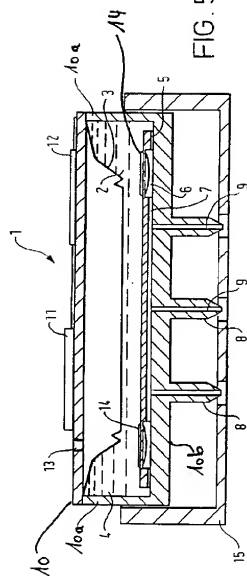


FIG. 5

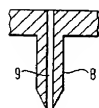


FIG. 6a

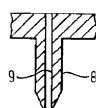


FIG. 6b

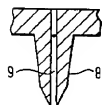


FIG. 6c

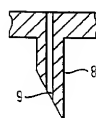


FIG. 6d

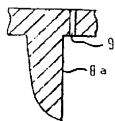


FIG. 6 e

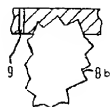


FIG. 6 f

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inventor : Application No
 PCT/EP 96/03090

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61H37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indications, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 964 482 A (GERSTEL) 22 June 1976 see the whole document ---	1-5, 7-15
X	GB 2 221 394 A (EILERTSEN) 7 February 1990 see page 3, line 9 - page 4, line 24; figures ---	1, 3-5, 8, 15
A	EP 0 513 879 A (DRUG DELIVERY SYSTEMS) 19 November 1992 see abstract; figures ---	1, 3, 6
P, X	DE 195 18 974 A (SAMSUNG) 30 November 1995 see abstract; figures -----	1-6



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims or which is used to establish the publication date of another citation or other formal reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 1996

Date of mailing of the international search report

19/11/96

 Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.O. Box 518 Patentstr. 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340 2040; Telex 31 451 epo nl
 Fax: (+31-70) 340 3044

Authorized officer:

Kousouretas, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Examiner: Application No

PCT/EP 96/03090

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3954482	22-06-76	NONE	
GB-A-2221394	07-02-90	NONE	
EP-A-513879	19-11-92	US-A- 4622031 11-11-86 DE-T- 3567518 02-12-93 EP-A- 0178601 23-04-86 AU-B- 560585 19-01-89 AU-A- 3935285 02-05-86 CA-A- 1226777 15-09-87 DE-A- 3567518 16-09-93 EP-A- 0197937 22-10-86 JP-C- 1828721 15-03-94 JP-A- 61100264 19-05-86 KR-B- 9400071 05-01-94 WO-A- 8602277 24-04-86 US-A- 4856188 15-08-89 US-A- 5167617 01-12-92 US-A- 5224928 06-07-93 US-A- 4713050 15-12-87 US-A- 5358483 25-10-94	
DE-A-19518974	30-11-95	CA-A- 2149836 24-11-95 FR-A- 2720002 24-11-95 JP-A- 8150146 11-06-96	

Form PCT/ISA:210 (patent family annex) (July 1997)

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L
U, MC, NL, PT, SE), AU, BG, BR, B
Y, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, IL, JP
, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL,
RO, RU, SI, SK, TR, UA, US, UZ